



TITLE:

# 前立腺癌に関する研究 1.抗男性ホルモン療法の効果と予後に関する検討

AUTHOR(S):

碓井, 亜

---

CITATION:

碓井, 亜. 前立腺癌に関する研究 1.抗男性ホルモン療法の効果と予後に関する検討. 泌尿器科紀要 1978, 24(4): 263-280

ISSUE DATE:

1978-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122203>

RIGHT:

## 前立腺癌に関する研究

I 抗男性ホルモン療法の効果と  
予後に関する検討

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛己教授)

碓 井 亜

## STUDIES ON CARCINOMA OF THE PROSTATE

I. INVESTIGATIONS ON THE EFFECTS OF  
ANTIANDROGENIC TREATMENTS AND  
SURVIVAL OF THE PATIENTS

Tsuguru Uchi

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Chairman: Prof. H. Nihira, M. D.)*

Seventy patients with carcinoma of the prostate were treated at the Department of Urology, Hiroshima University Hospital during the 10 years period, 1967 to 1976.

1) The average age of the patients was 71.5 years. Most of them had complaint of difficulty onurination. Pain due to metastasis to the bone was seen in 21.4%. Cardiovascular disease was accompanied in 24.6%.

2) Intravenous pycelograms were abnormal in 20.7% already before the treatment.

3) Total serum acid phosphatase was elevated in 9.3% of stage C cases and 74.2% of stage D cases. Prostatic serum acid phosphatase was elevated in 17.9% of stage C and 62.1% of stage D. Total serum acid phosphatase was elevated in 68.0% of the cases with meatstasis to the bone and in 16.7% of the cases without it. Prostatic serum acid phosphatase was elevated in 65.2% and 20.5%, respectively.

4) The clinical response was seen in 68.4% of the cases treated by antiandrogenic methods.

5) Relative survival rate of seventy cases at five and eight years was 0.562 ( $\pm 0.073$ ) and 0.190 ( $\pm 0.055$ ). Relative survival rate at five years of the stage C and D group was 0.750 ( $\pm 0.014$ ) and 0.283 ( $\pm 0.093$ ), respectively. Relative survival rate at 8 years showed no difference between two groups.

6) Cases with bladder infiltration had shorter survival than those without it, but these difference was not significant. Survival rate was not related with abnormalities on IVP and with the endoscopic findings.

7) Relative survival rate at five years showed significant difference between the cases with and without bone metastasis.

8) The relative survival rate was better, the higher the age at the first hospital visit.

9) The cases which showed elevated total or prostatic serum acid phosphatase showed slight tendency of poor survival. The cases in which those phosphatases remained high despite estrogen therapy showed extremely poor survival.

- 10) The period required for progression from stage C to stage D was clinically 38.4 ( $\pm 6.4$ ) months.
- 11) Forty cases were clear in terms of causes of death. Twenty-four (60.0%) of them died of cancer of the prostate. The causes other than cancer increased with aging of the patients.
- 12) Death due to cardiovascular disease was not experienced even among the patients receiving high rate of estrogen.
- 13) The cases receiving high rate of estrogen showed low recurrence rate at two years. Period from the recurrence to death was relatively long in these cases. In stage C group, those treated with high rate of estrogen showed longer period to the recurrence and death. In stage D group, this was not remarkable.
- 14) At the time of recurrence of carcinoma of the prostate, total serum acid phosphatase was abnormally high in 14 (73.7%) of 19. Administration rate of estrogen did not affect the serum acid phosphatase level at the time of recurrence.

前立腺癌は前立腺肥大症とともに高齢者における頻度が高くて高く<sup>12)</sup>、いわば老人性疾患ともいえるべきもので、近年は本邦においても平均寿命の延長に伴い症例数の急激な増加が認められている。この治療法は主として根治手術と内分泌療法の2つに大別されるが、前者は腫瘍が前立腺被膜内に局限している進行度の低いものに限られ、臨床的には90%以上が進行例であるとされるごとく<sup>12)</sup>、その対象となる症例はきわめて少ない。根治手術の適応とならない症例に対しては内分泌療法として抗男性ホルモン療法がおこなわれてきた。しかし当初はこの治療の効果が認められた症例でも、経過とともに治療に反応しなくなって腫瘍の増大、進展、すなわち再燃をきたすものが多い。性腺以外の androgen が癌病巣再燃の主たる原因と考えられて、両側副腎摘除術、副腎皮質ホルモン剤の投与による薬物的副腎摘除術がおこなわれ、またステロイドホルモン分泌臓器に対する刺激ホルモン除去の目的で下垂体摘除あるいは下垂体内照射療法などが試みられたが、いずれも臨床成績は期待されたほどの効果が認められなかった。また estrogen 療法には心血管系への副作用があることが知られ<sup>3,5,6,11,41)</sup>、投与量の増加で上記の副作用がより強くなることも指摘された<sup>3,5,41)</sup>。

以上のごとく Huggins の提唱した抗男性ホルモン療法は臨床的にも種々の問題があることが知られてきたが、本邦では上記に関する検討報告が少なく、とくに5年以上の長期間の追跡における再燃、予後に関するものは皆無である。これは前立腺癌の頻度は日本が世界で最低であるため<sup>42)</sup>、同一施設で多数症例の検討が困難という点が第1の原因である。また前立腺癌は発育が比較的緩徐な腫瘍で、かつ患者は高齢者が多いために癌死以外の原因で死亡する者もかなりあって、長期間の追跡において治療効果の分析、予後の検討などに支障をきたす点が第2の原因である。著者は10年

間に抗男性ホルモン療法で経過を追跡した70例の前立腺癌を対象として、抗男性ホルモン療法の効果、とくに有効例と無効例、有効例における再燃、副作用および予後に関連する因子などに重点を置いて検討した成績を報告する。

#### 検査対象ならびに方法

1967年より1976年までの10年間に広島大学医学部附属病院泌尿器科を受診、病理組織学的に前立腺癌と診断された症例で、臨床的検討の可能な70例を対象とした。これらの症例に対してすべて両側除辜術施行の1週間より diethylstilbestrol diphosphate (Honvan) 500 mg/日を5%ブドウ糖 500 ml に溶解して点滴静注をおこない、20日間、計 10,000 mg を投与し、これを初期治療 (initial treatment) とした。以後は退院して外来通院により dihydrodiethylstilbestrol (Hexron) 30 ~ 60 mg/日または diethylstilbestrol diphosphate (Honvan) 300 mg/日の経口投与を引き続きおこなったもので、これを維持療法 (maintenance treatment) とした。退院後の治療は当科外来あるいは関連病院にておこない、入院治療後の経過を追跡した。

生存率の算定は実測生存率および期待生存率を求め、前者を後者で除した値である相対生存率としてあらわした。その算定方法は internal symposium on end results of cancer therapy において採用された相対生存率の算出法<sup>24)</sup>に従って計算した。血清の総酸性フォスファターゼ活性値 (TSAP) および前立腺性酸性フォスファターゼ活性値 (PSAP) の測定は Kind-King 法 (King-Armstrong units/dl, 以下 KAU と略) にておこなった。TSAP の正常値は 5.0 KAU 以下、PSAP のそれは 2.0 KAU 以下とした<sup>17)</sup>。入院による初期治療施行後の維持療法としての外来治療における女性ホルモン剤の投与率は、実際に投与した期間を観察期間

で除した値を百分率として表わした<sup>39,40)</sup>。

## 成 績

### 1) 年齢 (Table 1)

70歳台, 60歳台, 80歳台の順に多く, 最年少は50歳, 最年長は87歳, 平均年齢は71.5歳であった。

Table 1. Age distribution in patients with carcinoma of the prostate.

Years of age	No. of cases	Per cent
Under 50	1	1.4
51 - 60	7	10.0
61 - 70	18	25.7
71 - 80	35	50.0
Above 81	9	12.9
Total No. of cases	70	100.0

Note: The youngest case; 50 years of age  
The oldest case; 87 years of age  
Average of age; 71.5 years of age

### 2) 自覚症状, 合併症について (Table 2)

尿路症状では排尿困難などの尿路閉塞を訴える症例が大半を占め, 肉眼的血尿を訴えるものも10例 (14.3%) に見られた。前立腺癌の転移に起因する痛みを訴える症例は15例 (21.4%) あり, 下肢の浮腫, 貧血による種々症状を訴えるものも各1例 (1.4%) 存在し

Table 2. Symptoms and associated chronic diseases in patients with carcinoma of the prostate.

Primary disease symptom	No. of cases	Per cent
obstructive symptom	60	85.7
hematuria	10	14.3
UTI	3	4.3
none	1	1.4
Metastatic disease symptom		
bone pain	15	21.4
edema of lower extremity	1	1.4
anemia	1	1.4
none	54	77.1
Associated chronic disease		
cardiovascular disease	17	24.6
diabetes mellitus	3	4.3
respiratory disease	2	2.9
liver disease	1	1.4
renal insufficiency	1	1.4
urolithiasis	4	5.7
gout	1	1.4
others	3	4.3
none	41	59.4

た。合併症としては循環器系障害が17例 (24.6%) と最多で, 尿路結石, 糖尿病, 呼吸器疾患がこれに続いた。

### 3) 排泄性尿路撮影の所見について (Table 3)

水腎症, 無機能腎がそれぞれ13例 (19.2%), 2例 (3.0%) に見られ, これらはすべて前立腺癌の膀胱底部浸潤による尿管下部の狭窄が尿流障害の原因であった。66例中52例 (78.8%) には特記すべき所見は見られなかった。

Table 3. Finding of urograms in patients with carcinoma of the prostate (66 cases).

Finding	No. of cases	Per cent
Hydronephrosis		
unilateral	5	7.6
bilateral	8	12.1
Non-visualizing kidney		
unilateral	2	3.0
bilateral	0	0
Urolithiasis		
lower	1	1.5
upper	0	0
Normal urogram	52	78.8

### 4) Clinical stage と治療前 TSAP および PSAP について (Table 4, 5)

Clinical stage は Whitmore<sup>44)</sup> にしたがって A, B, C, D と分類した。すなわち A は前立腺癌の臨床所見がなく, 前立腺肥大症として手術された摘除標本中に微小の癌病巣の合併を発見されたもの, B は直腸内触診で結節性硬結を触知し, 癌病巣は前立腺被膜内に限局と判定されたもの, C は前立腺周囲, 精嚢腺などに癌浸潤が波及しているが遠隔転移を合併しない局所性進展癌, D はこれらいずれかの局所所見に遠隔転移を合併したものである。clinical stage と治療前 TSAP の明らかな67例を対象として検討した。stage B, C, D はそれぞれ5, 31, 31例であり, TSAP は stage B で

Table 4. Percentage of elevated total and prostatic serum acid phosphatase levels in patients with carcinoma of the prostate in relation to clinical stage before treatment.

Clinical stage	No. of cases	TSAP	PSAP
Stage B	5	0/5* (0)**	0/5 (0)
Stage C	31	3/31 (9.7)	5/28 (17.9)
Stage D	31	23/31 (74.2)	18/29 (62.1)

\* Number of elevated cases/total number of cases

\*\* Per cent

は全例が正常, stage C は31例中3例 (9.3%) に上昇を認めたのに対して, stage D では31例中23例 (74.2%) において上昇していた。PSAP の明らかな62例について見ると, stage B は5例全例正常, stage C および stage D ではそれぞれ28例中5例 (17.9%), 29例中18例 (62.1%) と stage C において高い値を示すものも認められたが, 傾向としては TSAP の成績に一致するものであった (Table 4)。これらの各 stage における TSAP の平均値と標準誤差は stage B  $2.88 \pm 0.39$ , stage C  $4.07 \pm 0.91$ , stage D  $18.73 \pm 5.14$  KAU であり, stage C, stage D のそれぞれの平均値の間には統計学的に有意の差を認めた (Table 5)。

Table 5. Mean total and prostatic serum acid phosphatase levels in patients with carcinoma of the prostate in relation to clinical stage before treatment.

Clinical stage	TSAP	PSAP	significantly different from stage*
Stage B (n=5)	$2.88 \pm 0.39^{**}$	$1.10 \pm 0.31$	N.S.***
Stage C (n=31)	$4.07 \pm 0.91$	$2.24 \pm 0.94$	D
Stage D (n=31)	$18.73 \pm 5.14$	$13.16 \pm 4.16$	C

\*  $P < 0.05$

\*\* Mean plus or minus standard error King-Armstrong Unit/dl

\*\*\* Not significant

PSAP においても TSAP と同様な傾向で, stage C と stage D の間に統計学的に有意の差を認めた (Table 4, 5)。

5) X 線学的な骨転移の有無と TSAP および PSAP について (Table 6)

Table 6. Influence of skeletal metastasis on total and prostatic serum acid phosphatase levels before treatment.

Skeletal metastasis	TSAP	PSAP
Present	17/25* (68.0)**	15/23 (65.2)
No evidence	7/42 (16.7)	8/39 (20.5)

\* Number of elevated cases/total number of cases

\*\* Per cent

腰椎, 骨盤骨を中心とした X 線学的検査により骨転移の有無を判定し, 治療前 TSAP の明らかな67例および PSAP の明らかな62例を対象とした。骨転移を認めた症例では, TSAP の上昇は25例中17例 (68%), PSAP の上昇は23例中15例 (65.2%) であったのに対して, 骨転移を認めない症例においても TSAP の上昇は42例中7例 (16.7%), PSAP の上昇は39例中8例 (20.5%) に見られた。

6) 初期治療による反応 (Table 7)

Table 7. Clinical effectiveness of immediate castration and estrogen therapy in patients with carcinoma of the prostate five weeks after the start of antiandrogenic hormone therapy.

Clinical effectiveness	Stage B	Stage C	Stage D	Total No. of cases
Excellent	0	2	6	8
Fair	0	20	11	31
Poor	0	7	11	18
Unknown	5	2	3	10
Total No. of cases	5	31	31	67

自覚症状については, 尿路症状, 疼痛などの消失したものを著効, 軽減したものを有効, 変化を認めないもの, あるいは増悪したものを無効とした。なお自覚症状を訴えない stage B の症例については効果不明とした。他覚的所見では, 血清生化学的検査, 排泄性腎盂造影, 尿道膀胱造影などを指標として, 正常への復帰の見られたものを著効, 改善の認められたものを有効, 不変または増悪したものを無効とした。総合的には, 一方が著効なものを著効, 一方が有効なものを有効, 両者に無効なものを無効とした。

効果判定のできた57例中8例 (14.0%) が著効, 有効例は31例 (54.4%) と半数を占め, 18例 (32.6%) において無効であった。stage C と stage D との有効率では, 両者に明らかな差を認めなかったが, high stage の方がより excellent な効果を認めた。

7) 前立腺癌70例の期待生存率, 実測生存率および相対生存率について (Fig. 1)

3年, 5年, 8年の期待生存率はそれぞれ 0.889, 0.815, 0.762, 実測生存率は3年後に 0.581, 5年後に 0.458, 8年後は 0.145 となり, 実測生存率を期待生存率で除した値である相対生存率は3年, 5年および8年後にはそれぞれ 0.654 ( $\pm 0.038$ ), 0.562 ( $\pm 0.073$ ) および 0.190 ( $\pm 0.055$ ) で, 相対生存率で見ると8年後にはほぼ5例中4例が死亡していた。

8) Clinical stage と予後 (Fig. 2)

Stage B 5例, stage C 33例, stage D 32例, 計70例について集計した。5年相対生存率はそれぞれ 1.157, 0.750 ( $\pm 0.104$ ), 0.283 ( $\pm 0.093$ ) となり, stage D は stage C に比して5年相対生存率に有意の差を認めたが, 8年相対生存率では stage C が 0.138 ( $\pm 0.074$ ), stage D が 0.187 ( $\pm 0.078$ ) と差は見られなかった。

9) 治療前における IVP での異常の有無と予後 (Fig. 3)

IVP の読影可能な66例について集計した。IVP で上部尿路の停滞などの異常を認めなかった52例の5年

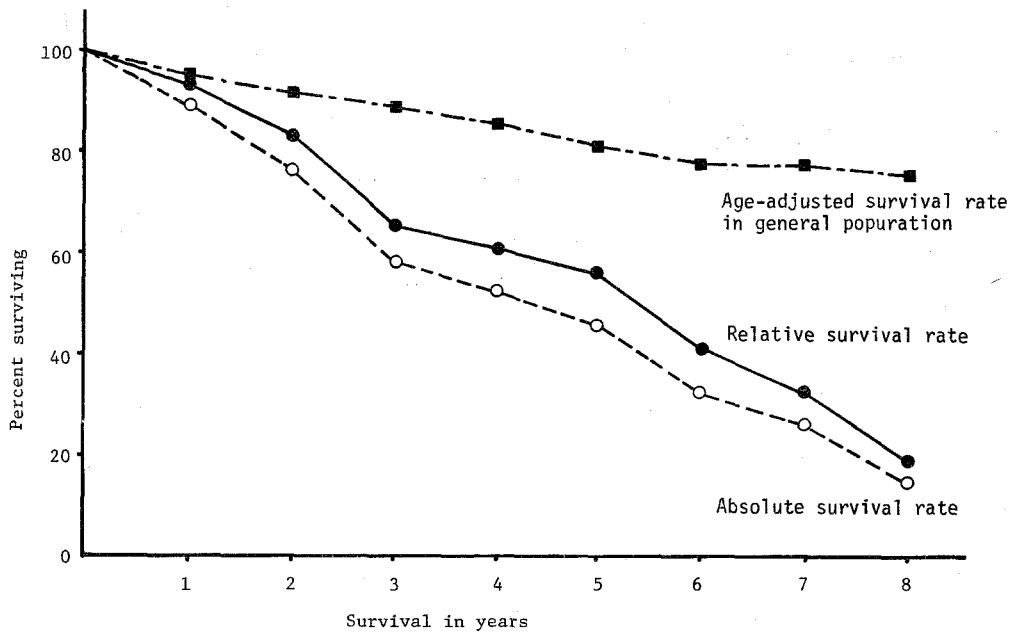


Fig. 1. Survival following antiandrogenic therapy in patients with carcinoma of the prostate.

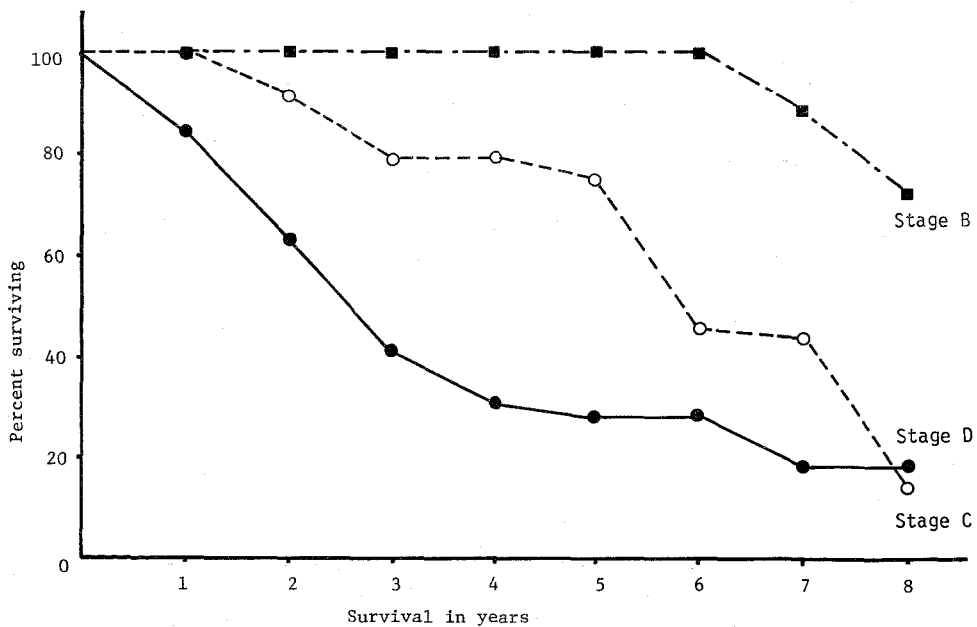


Fig. 2. Survival based on clinical stage in patients with carcinoma of the prostate.

相対生存率は  $0.541 (\pm 0.084)$ 、8年では  $0.198 (\pm 0.065)$  であったのに対して、IVP で上部尿路の尿停滞を認めた14例では5年相対生存率は  $0.759 (\pm 0.205)$ 、8年実測生存率は  $0.165$  となり、1年後に後者の生存率が低かったのみで治療前の上部尿路の停滞の有無は予後には関連を認めなかった。

このような局所性浸潤の程度と予後との関連を検討する目的で、内視鏡検査により膀胱への浸潤の有無を判定できた49例について分析をおこなった (Fig. 4). 49例中38例には浸潤を認めず、この5年相対生存率は  $0.690 (\pm 0.100)$ 、8年相対生存率は  $0.214 (\pm 0.078)$  であった。これに対して浸潤を認めた11例では、5年

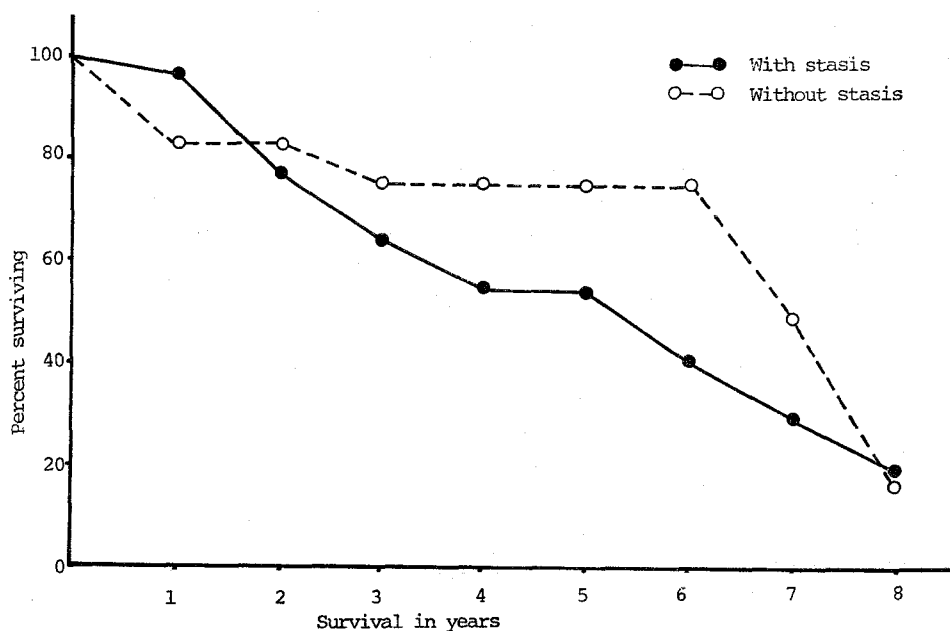


Fig. 3. Comparison of survival between two groups, with or without urinary stasis of the upper urinary tract.

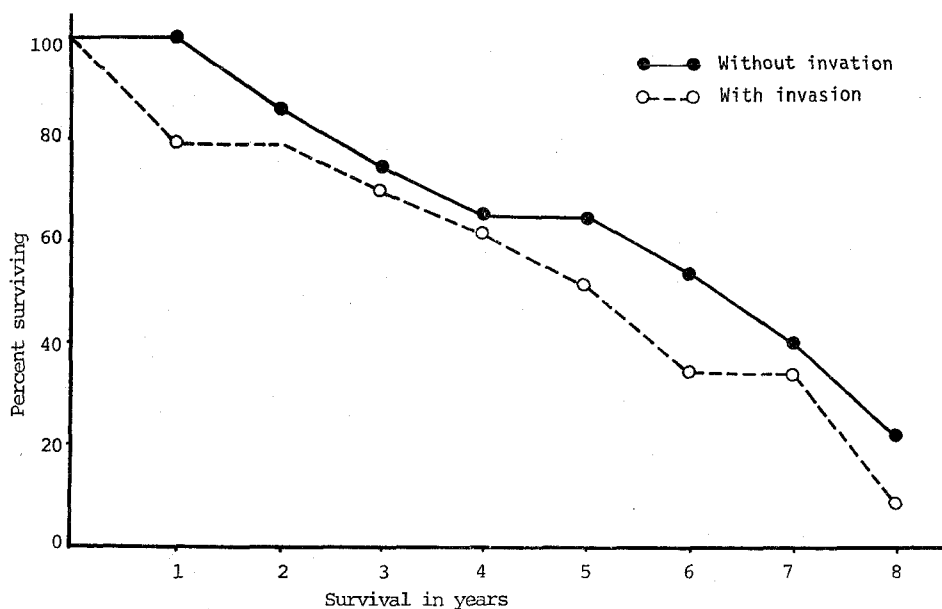


Fig. 4. Comparison of survival between two groups, with or without vesical invasion.

相対生存率は  $0.509 (\pm 0.184)$ , 8年実測生存率は  $0.091$  であり, 膀胱に浸潤を認めた症例の予後は不良の傾向を認めたが, その差は有意ではなかった。

#### 10) 骨転移の有無と予後について (Fig. 5)

X線学的に骨転移の有無の判定できた70例を対象とした。stage D の症例のうち2例に肺転移を, またそ

の内の1例は骨転移をX線学的検査で認めなかった。骨転移を認めた26例の5年相対生存率は  $0.286 (\pm 0.105)$ , 8年相対生存率は  $0.196 (\pm 0.092)$  であったのに対して, 骨転移を認めなかった44例の5年相対生存率は  $0.732 (\pm 0.089)$ , 8年相対生存率は  $0.187 (\pm 0.069)$  と, 5年相対生存率において骨転移の有るもの

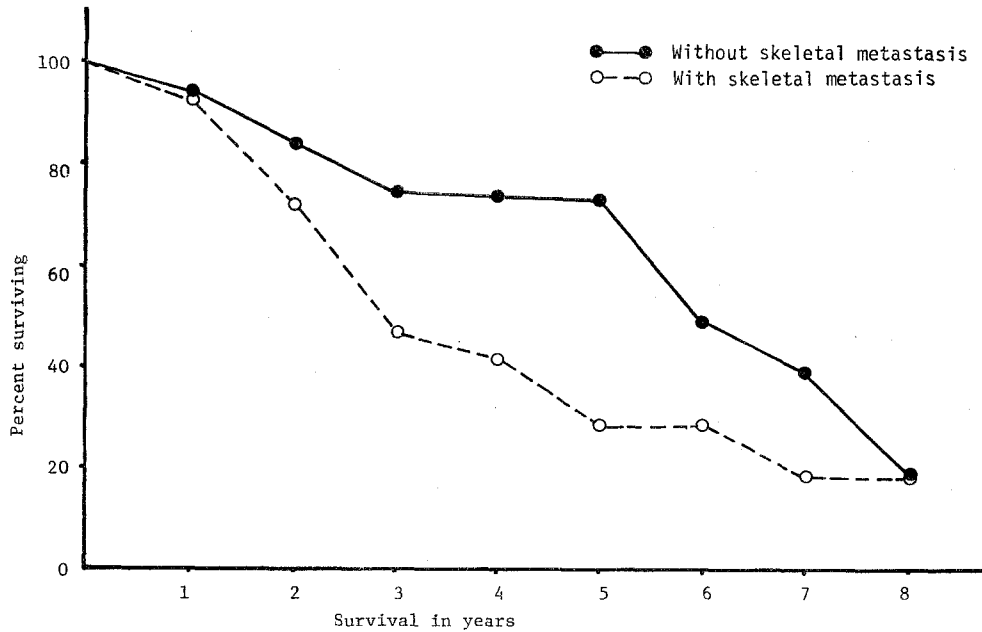


Fig. 5. Comparison of survival between two groups, with or without skeletal metastasis.

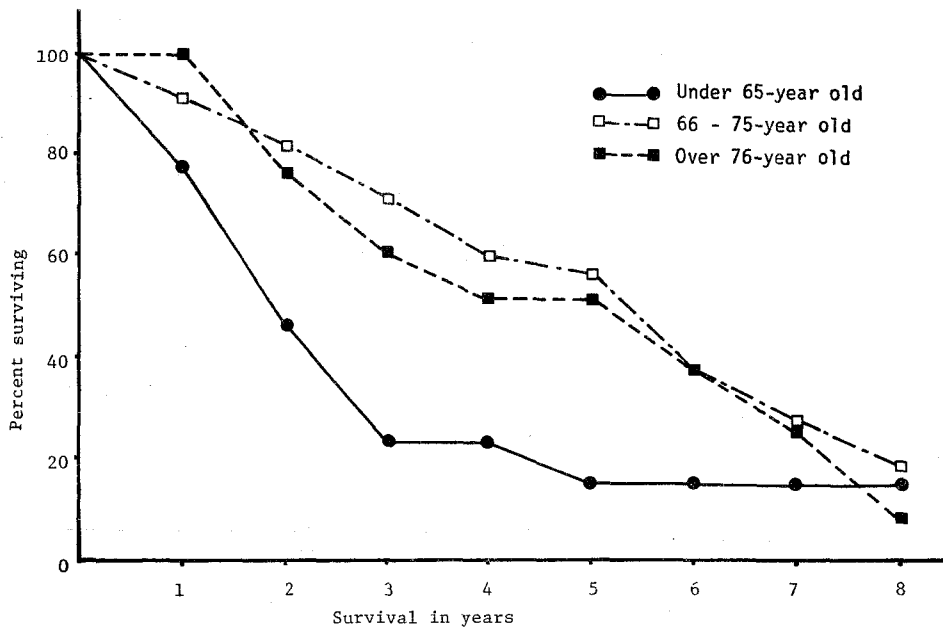


Fig. 6. Comparison of survival among three groups as related to age.

とないものとの予後の間に有意の差を認めたが、8年  
 相対生存率には明らかな予後の差は認めず、stage C,  
 D のそれぞれの予後と同様な傾向を示した。

#### 11) 受診時年齢と予後について (Fig. 6)

65歳以下の14例、66歳～75歳35例、76歳以上21例

の3群に分けた。それぞれの5年相対生存率について  
 みると、65歳以下の群は  $0.171 (\pm 0.106)$ 、66歳～75  
 歳の群は  $0.682 (\pm 0.101)$ 、76歳以上の群は  $0.803 (\pm$   
 $0.171)$  と加齢とともに相対生存率の明らかな上昇が認  
 められた。すなわち初診時の年齢が65歳以下の症例は、



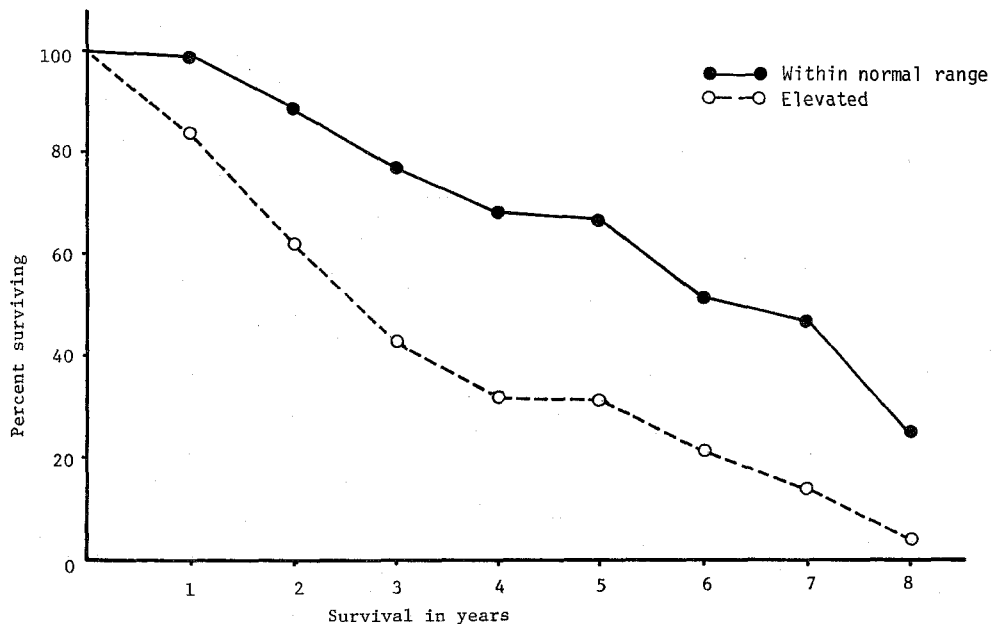


Fig. 7. Survival based on total serum acid phosphatase levels before antiandrogenic therapy.

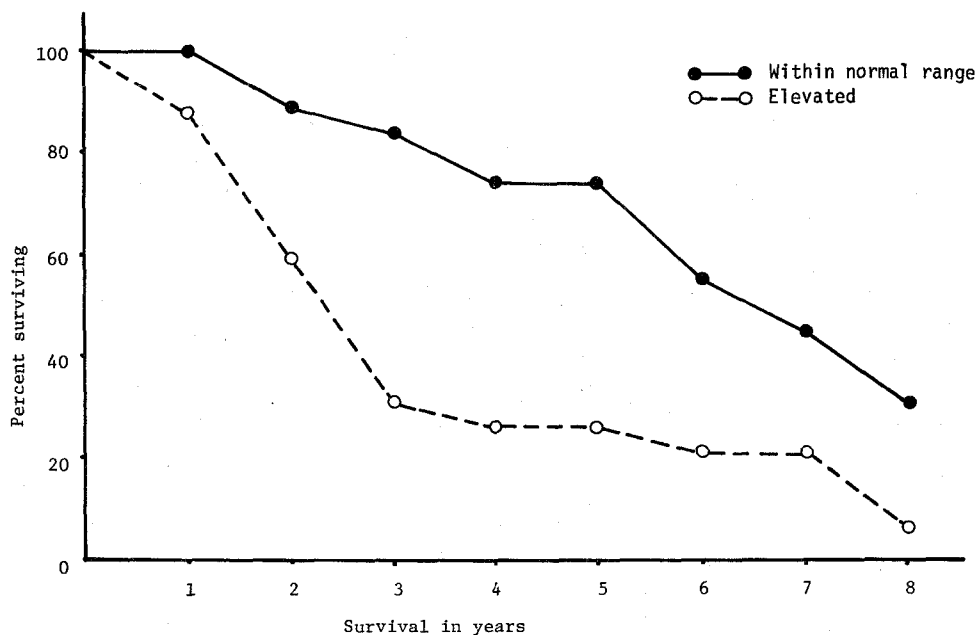


Fig. 8. Survival based on prostatic serum acid phosphatase levels before antiandrogenic therapy.

それ以上の年齢層の症例に比較すると5年生存率は有意の低下の結果を認めた。しかし8年まで経過を追うと、65歳以上の症例における死亡が増加し、上述の3群は結局はほぼ同様の生存率を示すことが判明した。  
12) 治療前 TSAP および PSAP と予後 (Fig. 7, 8)

治療前 TSAP の明らかな67例および PSAP の明らかな62例を対象とした。治療前 TSAP が正常の43例の5年相対生存率は  $0.673 (\pm 0.091)$ 、8年相対生存率は  $0.247 (\pm 0.083)$  であった。これに対して異常高値を示した24例の5年相対生存率は  $0.340 (\pm 0.115)$ 、

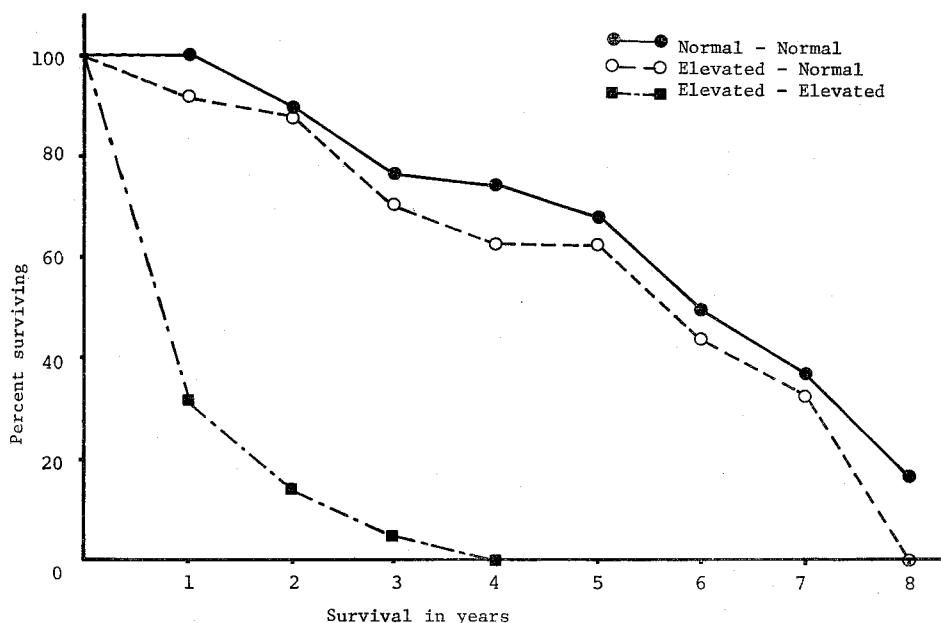


Fig. 9. Survival based on the immediate changes of total serum acid phosphatase levels after initial treatment.

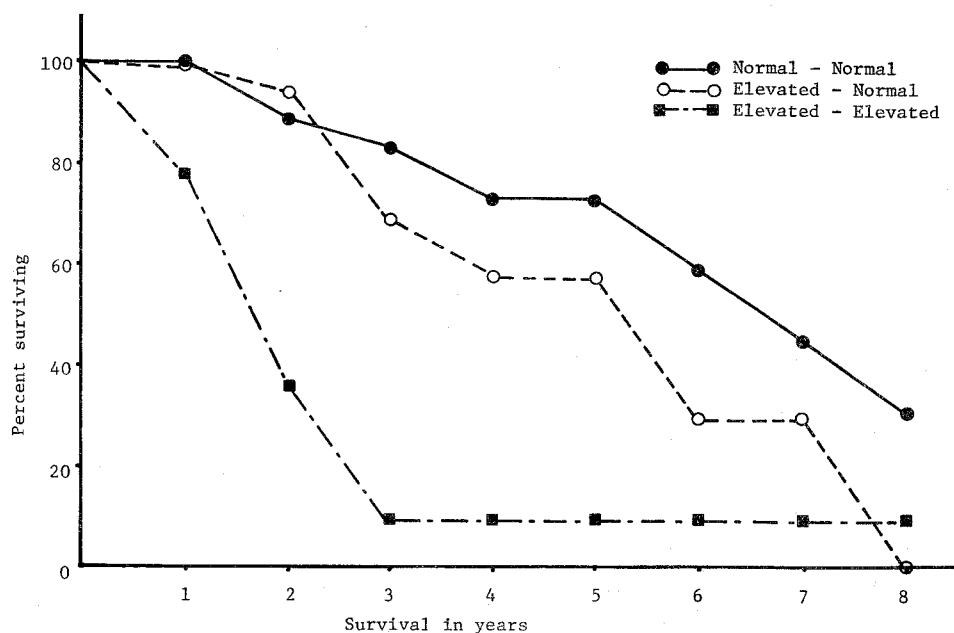


Fig. 10. Survival based on the immediate changes of prostatic serum acid phosphatase levels after initial treatment.

8年相対生存率は  $0.043 (\pm 0.046)$  と、治療前 TSAP が上昇した症例の予後は正常値を示した症例に比して不良であった。しかしそれらの間には5年および8年相対生存率において有意の差は認めなかった。治療前 PSAP が正常の38例の5年および8年相対生存率は

それぞれ  $0.783 (\pm 0.095)$ ,  $0.306 (\pm 0.096)$ , 異常高値を示した24例の5年および8年相対生存率はそれぞれ  $0.273 (\pm 0.107)$ ,  $0.062 (\pm 0.055)$  と TSAP と同様な傾向であった。

13) 抗男性ホルモン療法の初期治療による TSAP お

よび PSAP の変動と予後 (Fig. 9, 10)

治療前値および治療開始1ヵ月後の TSAP の明らかな66例および PSAP の明らかな62例を対象とした。治療前値と治療開始1ヵ月後(去勢および diethylstilbestrol diphosphate 10g の投与終了時)の TSAP がともに正常域内にあった41例の5年相対生存率は 0.679 ( $\pm 0.093$ ), 8年相対生存率は 0.163 ( $\pm 0.071$ ), 治療前異常高値で治療1ヵ月後には正常域内に復した14例の5年相対生存率は 0.626 ( $\pm 0.167$ ), 7年後に 0.322 ( $\pm 0.086$ ) を示し, 8年以上の追跡症例はなかった。抗男性ホルモン療法によっても治療前の異常高値が下降しなかった11例は4年以内に全例死亡した。

PSAP の変動についてみると, 治療前値と治療開始1ヵ月後の値がともに正常域内にあった38例の5年および8年相対生存率はそれぞれ 0.783( $\pm 0.095$ ), 0.338 ( $\pm 0.099$ ), 治療前の異常高値が治療開始1ヵ月後で正常に復した12例の5年相対生存率は 0.543 ( $\pm 0.193$ ), 7年相対生存率は 0.299 ( $\pm 0.222$ ) であった。また抗男性ホルモン療法で治療前の異常高値が下降しなかった12例は1例を除き3年以内に全例死亡した。

治療開始前に TSAP が異常高値を示した症例でも初期治療により TSAP が正常範囲内に下降した症例

は, TSAP が治療前に正常範囲内の症例とほぼ同様の生存率を示した。したがって予後との関連では, 治療開始前の TSAP よりも初期治療後の TSAP の方が予後の推定により関連が深い因子と考えられ, PSAP に関してもほぼ同様の結果であった。また臨床的に著効であった8例中7例(87.5%), 有効の31例中7例(22.6%)において, 初期治療により TSAP が正常域に復したが, 無効例の18例ではいずれも TSAP は下降しなかった。

14) Clinical stage の進行について (Table 8, 9)

Stage C の13例が stage D へ進行するまでの平均

Table 8. Average periods for requiring progression to the clinical stage D through the stage B and C.

Clinical stage on initial treatment	No. of cases	Progressing to stage D
B	2	34, 48*
C	13	38.4 $\pm$ 6.4**

\* Months to progression

\*\* Average months to progression  
( mean plus or minus standard error )

Table 9. Clinical effectiveness of immediate castration and estrogen therapy in patients with carcinoma of the prostate, comparison of changes of TSAP levels and clinical effectiveness.

Clinical effectiveness	Changes of TSAP levels		
	Normal*- Normal**	Elevated - Elevated	Elevated - Normal
Excellent	1	0	7
Fair	22	2	7
Poor	12	6	0

\* TSAP levels before treatment

\*\* TSAP levels at five weeks after the start of antiandrogenic hormone therapy.

期間は 38.4 ( $\pm 6.4$ ) カ月であり, stage B の2例はそれぞれ34ヵ月および48ヵ月後に stage D へ進行した。維持療法における投与率と stage の進行についてみると, 投与率40%以下の5例の stage C より stage D への平均進行期間は34.0ヵ月, 投与率40%以上の8例は41.5ヵ月と, 後者において進行期間の長い傾向を認めたが, 症例数も少なく, その差は明らかではなかった。

15) 初診時年齢と死因について (Table 10)

死亡例40例についてその死因を検討した。40例中24例(60.0%)は前立腺癌による死亡であり, 死因不明のものが7例(17.5%)に認められた。65歳以下の12

Table 10. Cause of death by age before treatment in patients with carcinoma of the prostate.

Cause of death	Age			Total No. of cases
	Under 65	66-75	Over 76	
Dead-prostatic ca. 10*(83.4)**	11 (55.0)	3 (37.5)	24 (60.0)	
Dead-others 1 (8.3)	5 (25.0)	3 (37.5)	9 (22.5)	
Unknown 1 (8.3)	4 (20.0)	2 (25.0)	7 (17.5)	
Total No. of cases 12 (100)	20 (100)	8 (100)	40 (100)	

\* Number of cases

\*\* Per cent

例では前立腺癌による死亡例が10例(83.4%)を占めていたのに対して, 66才より75才までは20例中11例

Table 11. Influence of estrogen therapy on the cause of death in patients with carcinoma of the prostate.

Cause of death	Administration rate of estrogen			No. of no response case
	Under 40 %	40 - 70 %	Over 70 %	
Prostatic carcinoma	9	2	13	6
Circulatory disease	3	0	0	0
Respiratory disease	1	0	0	0
GI-bleeding	0	0	1	0
Renal failure	2	0	2	1
Unknown	5	1	1	1
Total No. of cases	20	3	9	8

Table 12. Influence of administration rate of estrogen on the relapse and death in patients with carcinoma of the prostate.

Administration rate of estrogen	No. of cases	Remission and survival periods following initial treatment				No. of alived cases over 5 yrs.
		within 2 yrs.	2-3 yrs.	3-5 yrs.	over 5 yrs.	
Under 40 %	11	4/8*	3/1	2/1	2/1	0
40 - 70 %	5	0	0/1	0/2	3/2	2
Over 70 %	9	2/5	3/1	1/3	1/0	2
Total No. of cases	25	6/13	6/3	3/6	6/3	4

\* Number of death/number of relapse

(55.0%), 76才以上では8例中3例(37.5%)と高齢となるにしたがって前立腺癌による死亡例は減少し、それとは逆に他の死因の頻度が高くなっていた。

#### 16) Estrogen 投与率と死因 (Table 11)

抗男性ホルモン療法の無効のものや前立腺癌の再発などによる腫瘍死が24例(64.9%)と大半を占め、循環器疾患、腎後性腎不全による死亡がそれぞれ3例(8.1%)とこれに続いた。初期治療後の維持療法における estrogen 投与率では、この循環器疾患の3例はいずれも死亡までの全期間の40%未満しか estrogen 療法は受けていなかった。estrogen 投与率70%以上群で癌死13例中の6例および腎不全死2例中の1例はいずれも estrogen 療法に反応せず、他の対症療法的治療を併用したが間もなく死亡した症例である。

#### 17) 投与率と再発、死亡までの時期 (Table 12)

初期治療により病状の軽快あるいは消失の認められた症例において、再度尿路症状や疼痛を訴えるようになったものを再発とし、この再発と estrogen 投与率との関連を見た。初期治療により去勢と estrogen 療法で効果が認められた39例の内、再発が見られ、かつ投与率の明らかな症例は25例存在した。この内訳は25例中、投与率40%以下11例、70%以上9例、残りの5例は40~70%の投与率であった。この投与率40%以

下の11例中8例(72.7%)は2年以内に再発し、4例(36.4%)が死亡したのに対して70%以上の9例中5例(55.6%)が再発、2例(22.2%)が死亡しており、投与率の高いものの再発、死亡までの割合は投与率の低いものに比して低かった。5年以内についてみると、投与率40%以下の症例は11例中10例、70%以上では9例全例が再発しており、投与率による再発までの期間では両群間に差は見られなかった。

#### 18) 再発例における estrogen 投与率と TSAP (Table 13)

2年以内に再発のあった投与率40%以下の8例中5例(62.5%)、70%以上の5例中3例(60.0%)は TSAP の上昇を再発時に認めており、再発時に TSAP が正常値を示したのは全例17例中3例(17.6%)にすぎなかった。

#### 19) Estrogen 投与率と再発および死亡までの期間 (Table 14)

投与率40%以下の11例の治療開始より再発までの期間は21.7(±5.2)カ月、死亡までの期間は34.8(±6.0)カ月であった。投与率70%以上の9例の再発までの期間は25.9(±5.6)カ月、死亡までの期間は40.6(±6.9)カ月と70%以上の投与率の症例で再発、死亡までの期間がやや長い傾向を認めた。さらに投与率70%以上と

Table 13. Frequency of abnormally elevated serum acid phosphatase levels at the onset of relapse in patients with prostatic carcinoma.

Administration rate of estrogen	Pre-treatment	Within 2 yrs.		Within 3 yrs.		Within 5 yrs.		Over 5 yrs.			TSAP levels not recorded
	N/A*	N/A	Died**	N/A	Died	N/A	Died	N/A	Died	Alive***	
Under 40 %	7/4	0/5	4	0/1	7	1/0	9	0	11	0	4
40 - 70 %	3/2	1/0	0	0	0	1/0	0	0/1	3	2	2
Over 70 %	4/5	0/3	2	0/1	5	0/3	6	0	7	2	2
Total No. of cases	14/11	7/8	6	0/2	12	2/3	15	0/1	21	4	8

\* Number of cases with normal serum acid phosphatase levels/number of cases with abnormal serum acid phosphatase levels

\*\* Number of died cases with prostatic carcinoma

\*\*\* Number of alived cases over 5 years

Table 14. Remission and survival periods following initial treatment in relation to the administration rate of estrogen.

Administration rate of estrogen	No. of cases	Remission period	Survival period
Under 40 %	11	21.7 $\pm$ 5.2* (5-57)**	34.8 $\pm$ 6.4 (13-72)
Stage C	6	29.8 $\pm$ 8.3 (12-57)	46.3 $\pm$ 9.2 (18-72)
Stage D	5	12.0 $\pm$ 1.8 (5-15)	21.0 $\pm$ 3.1 (13-31)
Over 70 %	9	25.9 $\pm$ 5.6 (10-52)	40.6 $\pm$ 6.9 (16-66)
Stage C	4	40.3 $\pm$ 5.9 (33-52)	56.3 $\pm$ 7.3 (42-66)
Stage D	5	12.9 $\pm$ 1.8 (10-19)	25.0 $\pm$ 2.9 (16-34)
Total No. of cases	20	23.6 $\pm$ 3.7 (5-57)	37.5 $\pm$ 4.6 (13-72)

\* Mean plus or minus standard error months

\*\* Range

Table 15. Relationship among chief complaint and TSAP at relapse, bony metastasis on initial treatment and remission periods.

Chief complaint at relapse	No. of cases	Bony metastasis on initial treatment	Elevated TSAP at relapse	Remission period (mos.)
Bone pain	13	9	8 (4)*	18.0 $\pm$ 3.1
Urinary symptom	13	3	6 (3)	46.6 $\pm$ 6.2

\* Not recorded

40%以下の症例をそれぞれ stage C, D に分けて比較すると, stage C では70%以上の投与率の症例が40.3 ( $\pm$ 5.9) カ月と40%以下の29.8 ( $\pm$ 8.3) カ月に比して再燃までの期間は明らかに長く, 死亡までの期間も前者で56.3 ( $\pm$ 7.3) カ月, 後者で46.3 ( $\pm$ 9.2) カ月と前者において長かったが, stage D の場合投与率が大であるものの予後がわずかに良好であったにとどまった。

20) 再燃時の自覚症状と再燃までの期間, 再燃時の TSAP ならびに治療前骨転移の有無について (Table

15)

経過の明らかな26例を対象とした。病的骨折, あるいは骨転移部の痛みを訴えた13例中9例 (69.2%), 排尿困難などの尿路症状を訴えた13例中3例 (23.1%) は治療前にすでに骨転移が認められ, 治療にかかわらず骨転移巣の再燃として現われるものは治療前すでに骨転移を認めた進行例が多かった。治療開始より再燃までの平均期間は, 骨転移部痛を訴える症例で18.0 ( $\pm$ 3.0) カ月, 尿路症状を訴える症例で46.6 ( $\pm$ 6.2) カ月と明らかに前者の方が再燃までの期間は短かつ

た。再発時の TSAP は、前者で測定した9例中8例(88.9%)、後者で10例中6例(60.0%)において上昇しており、尿路症状が主訴の症例においても TSAP の上昇を認め、これらの6例中2例は2年以内に骨転移をX線学的に認めるようになった。

## 考 察

前立腺癌は高齢者に多いことが知られ、全症例の85%が60歳より80歳の間に含まれる<sup>9)</sup>。平均年齢は70歳前後とされている<sup>9-12, 16, 21, 25, 33)</sup>。著者の対象症例においても同様な傾向で、70歳台が多いとする報告<sup>13, 25)</sup>に一致した。症状としては排尿障害を訴えるものが最多で、全身症状として骨転移に起因する疼痛も進行例では認められ<sup>16)</sup>、また前立腺癌には高齢者が多い点からも循環器障害、糖尿病などの合併の頻度は高い。著者の症例では尿路閉塞に起因する症状を訴えるものが大半を占め、骨転移による疼痛を訴えるものは21.4%で、循環器障害の合併が約25%に認められ、従来の報告<sup>16, 31)</sup>を支持した。また水腎症は合併症としてその頻度は高いとする報告もある<sup>31)</sup>が、著者の成績では約20%と従来の30%とする成績に比してやや低いものであった。

SAPには種々の臓器特異性をもった酸性フォスファターゼが存在し、前立腺癌の診断には総酸性フォスファターゼ(TSAP)と前立腺性酸性フォスファターゼ(PSAP)の測定が広く用いられている。しかしPSAPの測定には問題があることが指摘され<sup>17)</sup>、前立腺癌の病期判定においてPSAPがTSAPに必ずしも勝るものではない<sup>20)</sup>。少数意見として進行性前立腺癌ではSAPは他疾患の年齢群よりも有意に低値を示すとする報告もあるが<sup>20)</sup>、一般的に進行例ではSAPは上昇する場合が多く<sup>17, 30, 36, 38)</sup>、stage Dはstage A, B, Cに比して有意に高値を取るとされている<sup>30)</sup>。著者の成績では、TSAPとPSAPの異常高値の頻度はそれぞれstage Cでは約16%, 18%, stage Dでは約75%, 62%において認められ、TSAPとPSAPはともにstage Dがstage Cに比して異常高値例が有意の増加を示した。正常前立腺組織に比較すると前立腺癌組織中の酸性フォスファターゼも活性値は低いが、癌組織には排泄管系を欠くので腫瘍の進展、拡大により組織中の酸性フォスファターゼが血中へ遊出してSAPの上昇をきたすものと考えられる<sup>17)</sup>。またSAPの異常高値例は骨転移合併例に多いといわれているが、その頻度は骨転移合併例で49.5~83.0%、骨転移を認めない症例では12.1~53.0%とかなりの幅がある<sup>10, 16, 28, 36)</sup>。このような頻度の差は、SAPの測定方法ととも

に骨転移のX線学的診断基準にも相違があることが一因と推定される。著者の成績では異常高値例の頻度は骨転移合併症例においてTSAP 68.0%, PSAP 65.2%、骨転移を認めない症例ではTSAP 16.7%, PSAP 20.5%で、Emmettらの成績<sup>11)</sup>にはほぼ一致した。そして骨転移の有無という前立腺癌の病期診断に関しては、従来いわれているようなPSAPがTSAPに比してより優れた指標といえる成績ではなかった。

前立腺癌の予後に関してはすでに多くの報告がなされ、抗男性ホルモン療法をおこなった症例の5年生存率は10~42%とかなりの幅があり<sup>1, 2, 11, 14, 16, 21, 25, 32, 39, 43)</sup>、10年生存率は8.5%という報告<sup>11)</sup>がある。本邦における市川<sup>16)</sup>、落合<sup>34)</sup>、熊本ら<sup>21)</sup>の成績はほぼ同様の結果で、5年生存率が30.8~38.4%と約1/3が5年後に生存していた。また前立腺癌のなかで遠隔転移を合併しない症例の5年生存率は36.5%<sup>11)</sup>というのに対して、転移を合併した症例では5年生存率が0~20%<sup>11, 16, 22, 32, 34)</sup>と明らかに予後は不良である。相対生存率であらわした著者の成績では5年生存率は65.4%、8年生存率は19.0%と従来の報告に比してやや高い。実測生存率ではそれぞれ45.8%, 14.5%と1959年<sup>16)</sup>、1969年<sup>34)</sup>の全国集計に比較してやや良好で、Gacaらの成績<sup>15)</sup>に一致した。また骨転移を合併した症例では5年相対生存率は28.6%であったのに対して、転移のないものでは73.2%で、転移を合併した症例の予後は不良とする成績<sup>11, 16, 21, 32)</sup>と同様の結果であった。すなわち遠隔転移の有無は予後を規制する重要な因子の1つと考えられた。

前立腺癌の開始よりの平均余命をstage毎に見ると、stage B 4.3~5.1年、stage C 3.7~4.7年、stage D 1.7~2.4年<sup>30, 38)</sup>とstageが高くなれば予後は不良で、stage Dとstage CおよびBとの間には平均余命に有意の差を認めている<sup>30)</sup>。さらに5年生存率で見た場合でもstage A~Bは60%台であるのに対して、stage Cは33.3~71.3%、stage Dは12.5~28.0%とstage Dの5年生存率は明らかに不良とされている<sup>1, 9, 27, 31, 37, 39)</sup>。著者の成績ではstage Cの5年相対生存率が75%であったのに対して、stage Dは28.3%と明らかに不良であったが、8年生存率では両群間に差を認めなかった。抗男性ホルモン療法の施行中において、stage Cがstage Dに進行するまでの期間は平均3.4年という報告<sup>30)</sup>があり、自験13例のstage Cにおいても平均38.4ヵ月(約3.2年)でstage Dに進行していた。このことは著者の成績でstage Cはstage Dに比較して5年生存率が有意に高いが、8年生存率では両群間に差がないことを説明するものである。すなわち5年

生存率でみる限り遠隔転移の合併は局所性進展のみに比較して予後が悪い因子であるが、さらに長期の生存に関しては遠隔転移がなくとも予後が悪いとはいえないことになる。換言すれば、遠隔転移の有無は5年予後を規制する重要な因子であるが、10年予後についてはあまり関係がないといえそうで、他面ではこの点に前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法の限界が存在すると考える。

前立腺癌の進行例では水腎症、膀胱への浸潤、骨転移、SAPの上昇などが見られる場合が多く、これらは予後を規制する因子となるものと推定できる。著者の検討では水腎症などの尿流停滞の見られた症例の予後は正常例に比してとくに不良とは言えず、また内視鏡検査で膀胱への浸潤の認められた症例は、認められない症例に比して予後はやや悪い傾向を示したが、その差は明らかではなかった。

動物実験において移植腫瘍の成長は若年者において大であることが報告され、腫瘍の進行と宿主の年齢には関連があると考えられる。前立腺癌においてもCookら<sup>8)</sup>は50歳台の予後が60歳台、70歳台に比して統計学的に有意に不良であることを指摘している。症例の分布の都合上から65歳以下、66～75歳、76歳以上の3群に分けて比較した著者の成績においても、65歳以下の比較的若年群の5年生存率は65歳以上の高齢群に比較して有意に低いが、5年以上の長期では高齢群の死亡が増加して8年生存率では両群間に差を認めなくなる。しかし死亡の原因を分析すると、65歳以下の比較的若年群では癌死が圧倒的に多く、年齢の増加につれて癌死が減少して他の原因による死亡率が増加している。高齢者には心肺系の合併症が多いので、これらが死亡の原因となる可能性は高いことが推定されよう。しかし癌の増殖、進展による癌死に限れば、65歳以下の比較的若年群の予後は不良で、初診時の年齢は前立腺癌の予後を規制する重要な因子の1つと考えられる。

Stageが進行した症例においてSAPの上昇の頻度は高く、その予後は不良であることは前述のごとくである。5年生存率で見るとSAPの正常例では42.0%上昇例では29.1%<sup>9)</sup>と上昇例では不良の傾向を認めているが、統計学的には有意の差は見られないとする意見が多い<sup>9,15,17,23,31)</sup>。自験例においても、5年および8年生存率ともにTSAPとPSAPの上昇例の予後はそれらの正常例に比して不良であったが、上昇例と正常例の間には統計学的には有意の差は認められず、予後に関しては治療前SAPの重要性は少ないものと考えられた。

前立腺癌において、SAPは腫瘍の拡がりや治療効果などを見る場合の臨床的指標の1つとして広く用いられてきた<sup>17,36)</sup>。たしかにSAP異常高値例の頻度はstage Cで約10%、stage Dでは約75%と病期の進展につれて増加するが、遠隔転移を合併した進行例であるstage DにおいてもSAPが正常範囲内のものが約25%存在する。この理由については、1)低分化度の腫瘍細胞で酸性フォスファターゼ生成能が低い、2)腫瘍細胞がbarrierを有して循環系への酵素漏出が生じ難い、3)酵素活性の阻害物質の存在などが推定されているが、これらの詳細は不明である。また治療前のSAP異常高値例は正常例に比較して予後不良の傾向は認められたが、これとても統計学的には両群間に有意の差を認めなかった。SAPの臨床面における有用性は広く認められてはいるが、詳細に検討すれば不十分な点も多いといわざるを得ない。これに対して著者らは動的な面からの検討をおこなってすでに報告している<sup>10)</sup>。すなわち抗男性ホルモン療法によりSAPが50%以上低下する症例の予後は、50%以内の変動例に比較して予後が良好であることを指摘した。今回の検討においては、治療前にSAPが異常高値を示しても、抗男性ホルモン療法の初期治療により正常域に復した症例は、SAP正常例と同様の生存率曲線を示すことが判明した。これに対して初期治療によりSAPが低下しなかった症例の予後はきわめて悪く、両群間の生存率に有意の差を認めた。したがって治療前のSAPよりは、抗男性ホルモン療法の初期治療に対するSAPの変動の方が予後を推定する上に重要な因子と考える。

さらに長期間の観察例において前立腺癌の再発の際には、自覚症状とともにSAPの上昇が見られる場合が多いが、これは質的なもので量的なものではないとする意見<sup>36)</sup>もある。著者の検討においては再発の19例中14例(73.7%)にSAPの上昇を認め、SAPの変動は再発の有無に関する指標の1つとして有用と考えられた。

婦人科領域において、estrogenの投与によりthrombo-embolic diseaseの頻度が高くなることが指摘されている。泌尿器科領域においても前立腺癌のホルモン療法において、estrogenの投与量が多くなれば心血管系障害の頻度が高くなり、このための死亡率の増加が報告された<sup>41)</sup>。欧米に比較して本邦では一般に心血管系病変の頻度が低いいためか、わが国ではこのような傾向は認められていない。そして前立腺癌のホルモン療法ではestrogenの大量投与が好まれ、心血管障害による死亡は2.3～17.7%と前立腺癌による死亡の

46.7～55.9%に比して明らかに低く<sup>16,22,31,39,40)</sup>, estrogen の大量投与によりとくに支障はないとする意見が多い<sup>22,31,39,40)</sup>。著者の成績もこれに一致するに止まった。

前立腺癌の抗男性ホルモン療法は長期間にわたっておこなわれるため、充分な追跡と患者自身の疾患に対する自覚とが必要であるが、症状が改善してかなりの期間が経過すると estrogen の内服を中断することがある。この点より、本疾患における estrogen の投与率が予後に影響するか否かを検討した報告がみられる。すなわち投与率が低い症例の予後は十分な治療をおこなった症例の予後に比して不良で、投与率と予後には関連のあることが指摘されて来た<sup>22,31,40,45)</sup>。自験例の前立腺癌の再発例について見ると、主訴の面では骨転移巣の出現あるいは再発を訴えた症例は、局所の尿路症状を訴えた症例に比較してその主訴の出現までの期間は短く、進行例で予後が悪い成績とよく一致した。投与率では、2年以内の再発例は投与率40%以下で11例中8例(72.7%)、投与率70%以上では9例中5例(55.6%)と投与率の高いものが再発する割合は低い傾向を認めた。また再発と死亡までの平均期間は投与率が70%以上の症例は、40%以下の症例に比してわずかに長い傾向を認めたが、いずれも明らかな差ではなかった。ついでそれぞれの投与率において stage 別に分けると、stage C では投与率の高い症例の再発、死亡までの期間は投与率の低いものに比して長い傾向を認めたが、その差は有意ではなく、stage D では投与率により、再発、死亡までの期間に大きな差を認めなかった。すなわち estrogen の投与は、stage C から stage D への進展をおくらせる効果がある程度存在することが推定できる。しかし stage D の症例では estrogen 投与により骨転移部疼痛の寛解、SAP の低下などの治療効果は認めるが、投与率による生存期間の差は認められない。換言すれば対症療法的効果であって、延命効果としての意義は少ないものと考えられる。この故にか、前立腺癌の所見があっても、疼痛などの治療を要する自覚症状が出現するまでは estrogen 療法を延期すべきだという意見もある<sup>7)</sup>。この見解が全面的に受け入れられるまでには至っていないが、著者の検討においても抗男性ホルモン療法に明らかな限界があることを認めた。したがって根治手術の適応となる早期癌以外は、前立腺癌の治療はすべて抗男性ホルモン療法という従来の治療方針は再検討の必要があると考えられる。

この点に関連して、前立腺癌の腫瘍細胞は種々の程度の男性ホルモン依存性を呈する細胞、あるいは放射

線に対して種々の程度の感受性を有する細胞群が混在する、すなわち構成細胞の heterogenicity という見解<sup>19)</sup>がある。前立腺癌のなかで初めから抗男性ホルモン療法に反応しない症例があることは事実で、これはホルモン依存性の低い細胞群が腫瘍の大部分を占めたものと理解できる。また当初は抗男性ホルモン療法によく反応した症例が治療の経過中に再び腫瘍の増大、進展をきたす再発という現象も、初めは少数群であったホルモン依存性の低い細胞が治療の経過中に次第に増殖して腫瘍の大半を占めるに至ったと解釈することができる。しかしながら残念なことには、細胞のホルモン依存性ないしは種々の治療に対する感受性という細胞特性を、形態学的所見から予測する方法は現在のところ知られていない。この問題の検索に今後は焦点が向けられ、前立腺癌の治療方針の再検討とともに重要な課題と考えられる。

## 総 括

1967年より1976年までの10年間に広島大学医学部附属病院において、抗男性ホルモン療法を施行した前立腺癌70例を研究対象とした。すなわち生検により組織学的診断を得た症例に直ちに両側除睾術を施行し、その1週間後より diethylstilbestrol diphosphate 500 mg/日の静脈内投与を20日、計10 g の投与をおこなって、これを初期治療とした。ついで維持療法として dihydrodiethylstilbestrol (Hexron) 30～60 mg/日または diethylstilbestrol diphosphate (Honvan) 300 mg/日の経口投与を継続したもので、この70例について主として抗男性ホルモン療法と予後を検討し、以下のごとき成績を得た。

1) 対象症例の年齢は平均 71.5歳(50～87歳)で、自覚症状では尿路閉塞性症状が85.7%と最も多く、また骨転移の疼痛を訴えるものが21.4%に認められた。合併症としては循環器系障害が最も多く24.6%を占めた。排泄性尿路造影法で上部尿路の尿停滞所見は22.3%に認められ、これらはすべて前立腺癌の膀胱底部浸潤という局所性進展の結果であった。

病期分類では病変が前立腺被膜内限局の stage B が5例(7%)、病変が前立腺周囲に波及したが、遠隔転移を合併しない stage C が33例(47%)、遠隔転移を合併した stage D は32例(46%)であった。

2) 治療開始前の血清総酸性フォスファターゼ活性値(TSAP)はそれぞれ stage B  $2.88 \pm 0.39$  KAU, stage C  $4.07 \pm 0.91$  KAU, stage D  $18.73 \pm 5.14$  KAU で、stage C および D の間に統計学的有意差を認めた。治療前 TSAP の異常高値例の頻度はそれぞれ



stage B 0%, stage C 9.3%, stage D 74.2%で、病期の進展につれて異常高値例の増加傾向を認めたが、骨転移合併の stage D の約25%に TSAP が正常範囲を示す症例が存在した。前立腺性血清酸性フォスファターゼ活性値 (PSAP) について同様の検討をおこなったが PSAP は TSAP と類似の成績を示すのみで、前立腺癌の病期診断において PSAP が TSAP より感度が高いという従来言われてきた PSAP の優秀性は認められなかった。また抗男性ホルモン療法の維持療法中に再燃をきたした症例の 73.7%において TSAP の増加を認め、TSAP は病期診断とともに再燃の指標としても有用な検査であった。

3) 前立腺癌70例の抗男性ホルモン療法による相対生存率は3年、5年、8年でそれぞれ  $0.654 \pm 0.038$ ,  $0.562 \pm 0.073$ ,  $0.190 \pm 0.055$  であった。病期別相対生存率はそれぞれ5年および8年で stage B は  $1.157 \pm 0.883 \pm 0.250$ , stage C は  $0.750 \pm 0.104$  および  $0.138 \pm 0.074$ , stage D は  $0.283 \pm 0.093$  および  $0.187 \pm 0.078$  であった。すなわち5年相対生存率では局所性進展のみの stage C に比較すると遠隔転移を合併した stage D は有意に低い値であるが、8年相対生存率では両群ともほぼ同値となって有意差は全くみられなくなった。したがって遠隔転移、すなわち X 線学的に認める骨転移所見の有無は5年予後を規制する重要な因子であるが、さらに長期の生存についてはあまり関係はないといえそうで、この点に前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法の限界が存在すると考える。

4) 排泄性尿路造影における上部尿路の尿停滞所見、あるいは膀胱鏡検査における膀胱頸部、三角部などの癌浸潤所見などの有無は生存率の検討において有意差は認めなかった。したがってこのような局所性進展の所見は予後を規制する因子とは考えられない。

5) 治療開始前の年齢では、65歳以下の比較的若年群の5年相対生存率は66歳以上の高齢群に比較して有意に低いが、8年では両群間に差を認めなかった。死因の分析では比較的若年群では癌死が圧倒的に多く、高齢群は癌死以外の原因による死亡率が増加した。したがって65歳以下の比較的若年群は癌死という点で予後は不良であり、初診時の年齢は予後を規制する因子の1つと考える。

6) 治療開始前の TSAP 異常高値例は正常例に比較して予後不良の傾向を認めたが、両群の5年および8年相対生存率では有意差を認めず、PSAP に関しても同様であった。TSAP 異常高値例でも抗男性ホルモン療法の初期治療により正常範囲内に低下した症例群は正常群と同様の生存率曲線を示し、これに対して異

常高値を持続した症例群の予後はきわめて悪く、両群間の生存率に有意差を認めた。したがって治療前の TSAP より、抗男性ホルモン療法の初期治療に対する TSAP の変動の方が予後推定に重要な因子と考える。PSAP に関しても同様の結果であった。

7) 抗男性ホルモン療法の初期治療による臨床的効果は、著効14.0%、有効54.4%と約70%に認められ、著効例の87.5%、有効例の22.6%で初期治療により TSAP が正常域に復したのに反して無効例では全例が TSAP の下降をみなかった。したがって初期治療による臨床効果の指標としても TSAP の変動の有無は有用と考えられた。

8) 抗男性ホルモン療法の維持療法中における病期の進行に関しては、stage C が stage D に移行するまでの期間は  $38.4 \pm 6.4$  カ月であった。維持療法中における estrogen 投与率と病期進行との関係では、投与率の高いものが病期進行の期間は長い傾向を認めたがその差は明らかではなかった。さらに投与率と再燃、死亡までの期間についても投与率の高い症例が再燃、死亡までの期間は長い傾向を認めたが有意の差ではなかった。また stage C では投与率の高い症例群が低いものに比して再燃、死亡までの期間は長かったが、stage D では投与率の高いものが低いものに比して再燃、死亡までの期間は、わずかに長い傾向を認めたのみであった。すなわち estrogen の投与は病期進展の抑制効果はある程度認められたが、遠隔転移を有する進行例においては投与率の差による生存期間の有意差は認められなかった。したがって進行癌に対する estrogen の投与は、自覚症状寛解などの対症療法的効果は明らかであるが、延命効果としての意義は少ないものと考ええる。

恩師仁平寛已教授の御指導、御校閲を深謝致します。

## 文 献

- 1) Arvola, I., Lilius, H. G. and Uusi Penttilä, S.: Prognosis of prostatic cancer. *Ann. Chir. Gynec. Fenn.*, **61**: 25, 1972.
- 2) Aubrey, D. A. and Peelin, W. B.: Carcinoma of the prostate. A retrospective analysis of conventional management in 110 cases. *Brit. J. Surg.*, **60**: 283, 1973.
- 3) Bailar, J. C., Byar, D. and The V. A. cooperative Urological Research Group: Estrogen treatment for cancer of the prostate. Early results with 3 doses of diethylstilbestrol and placebo. *Cancer*, **26**: 257, 1970.

- 4) Balogh, F. and Szendroi, Z.: Cancer of the prostate. p. 201, Akademiai Kiado. Budapest, 1968.
- 5) Blackard, C. E. et al.: Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstilbestrol for carcinoma of the prostate. *Cancer*, **26**: 249, 1970.
- 6) Brender, H.: Therapy with orchiectomy or estrogens or both. *J. A. M. A.*, **210**: 1,074, 1969.
- 7) Byar, D. P.: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*, **32**: 1,126, 1973.
- 8) Cook, G. B. and Watson, F. R.: A comparison by age of death rates due to prostate cancer alone. *J. Urol.*, **100**: 669, 1968.
- 9) Corriere, J. N., Cornog, J. L. and Murphy, J. J.: Prognosis in patients with carcinoma of the prostate. *Cancer*, **25**: 911, 1970.
- 10) Emmett, J. L. and Greene, L. F.: Bilateral orchiectomy for carcinoma of the prostate gland. Clinical experience. *J. A. M. A.*, **127**: 63, 1945.
- 11) Emmett, J. L., Greene, L. F. and Papantoniou, A.: Endocrine therapy in carcinoma of the prostate gland; 10 year survival studies. *J. Urol.*, **83**: 471, 1960.
- 12) Flocks, R. H.: Clinical cancer of the prostate. A study of 4,000 cases. *J. A. M. A.*, **193**: 559, 1965.
- 13) Franks, L. M. and Fergusson, J. D. and Murnaghan, G. F.: An assessment of factors influencing survival in prostatic cancer; the absence of reliable prognostic features. *Brit. J. Cancer*, **12**: 321, 1958.
- 14) Fryjordet, A. et al.: Cancer of the prostate in Oslo 1958-1967. *J. Oslo City Hosp.*, **23**: 321, 1968.
- 15) Gaca, A., Kohnlein, H. E. and Kottgen, H.: Cancer of the prostate and its prognosis under Honvan treatment. *Med. Welt (stuttg.)*, **15**: 961, 1968.
- 16) 市川篤二：前立腺癌の統計的観察. 日泌尿会誌, **50**: 633, 1959.
- 17) 石部知行：酸性フォスファターゼ，—その数値をどう読むか—。日本臨床, **31**: 1,822, 1973.
- 18) Ishibe, T., Usui, T. and Nihira, H.: Prognostic usefulness of serum acid phosphatase levels in carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **112**: 237, 1974.
- 19) Jewett, H. J.: Editorial. Prostatic cancer. *J. Urol.*, **108**: 829, 1972.
- 20) Kent, J. R., Hill, M. and Bischoff, A.: Acid phosphatase content of prostatic exprostate from patients with advanced prostatic carcinoma. A potential prognostic and therapeutic index. *Cancer*, **25**: 858, 1970.
- 21) 熊本悦明・岡田清己：前立腺癌の治療と予後 (2)・前立腺癌の antiandrogenic therapy の意義とその施行方針の検討. 臨泌, **23**: 525, 1969.
- 22) 熊本悦明・丸田 浩・青山竜生：前立腺癌の antiandrogenic therapy. ・主として estrogen 投与の意義. 癌の臨床, **19**: 445, 1973.
- 23) Kuntz, D. and Ryckewaert, H.: Prognosis of prostatic cancer with bony metastasis. Cited by *Excerpta Med. (Urol. & Nephrol)*, **4**: 1,027, 1970.
- 24) 栗原 登・高野 昭：癌の治療率の計算方法について，一相対生存率 (relative survival rate) の意義と算出法—。癌の臨床, **11**: 628, 1965.
- 25) 町田豊平：前立腺癌の治療と予後 (2)・前立腺癌の治療成績の検討. 臨泌, **23**: 534, 1969.
- 26) Mellinger, G. T., Gleason, D. and Bailar, J., III.: The histology and prognosis of prostatic cancer. *J. Urol.*, **97**: 331, 1967.
- 27) Meares, Jr. E. M.: Current concepts in the management of the prostate gland. *Calif. Med.*, **117**: 27, 1972.
- 28) Mischol, H. R.: Carcinoma of the prostate and acid phosphatase. *Schweiz. Med. Wschr.*, **99**: 1,357, 1961.
- 29) Mobley, T. L. and Frank, I. N.: Influence of tumor grade on survival and serum acid phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **99**: 321, 1968.
- 30) Murphy, G. P., Joiner, J. R. and Saroff, J.: Prostatic cancer. Evolution of treatment at a comprehensive center (1970-1974). *Urology*, **8**: 357, 1976.
- 31) 中村 章：前立腺癌の治療と予後 (1)・予後を規制する因子. 臨泌, **23**: 446, 1969.

- 32) Nesbit, R. M. and Baum, W. C.: Endocrine control of prostatic carcinoma. *J. A. M. A.*, **143**: 1,317, 1950.
- 33) 仁平寛己・林 陸雄・石部知行：前立腺癌に対する Diaethyldioxystilben diphosphate 療法。—臨床効果について—総合臨床, **25**: 385, 1976.
- 34) 落合京一郎：第6回日本癌治療学会総会 (1969), 文献(40)より引用.
- 35) Pool, T. L. and Tompson, G. L.: Conservative treatment of carcinoma of the prostate. *J. A. M. A.*, **160**: 833, 1956.
- 36) Prout, G. R.: Chemical tests in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J. A. M. A.*, **209**: 1,699, 1969.
- 37) 島崎 淳：前立腺癌の治療と予後 (1). estradiol-17 $\beta$ -3, 17-diphosphate 療法. 臨泌, **23**: 437, 1969.
- 38) Schoonces, R. et al.: Prostatic carcinoma treated at categorical center. Clinical and pathological observations. *New York State J. Med.*, **72**: 1,021, 1972.
- 39) 竹内弘幸：前立腺癌の治療と予後 (1). ホルモン療法について. 臨泌, **23**: 443, 1969.
- 40) 竹内弘幸：進行性前立腺癌の抗男性ホルモン療法, とくにその延命効果. 癌の臨床, **19**: 456, 1973.
- 41) The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg. Gynec. Obstet.*, **124**: 1,011, 1967.
- 42) Waterhouse, J., Muir, C., Correa, P. and Powell, J. (eds.): Cancer incidence in five continents. Vol. III, p. 512-540, International Agency for Research on Cancer. Lyon, 1976.
- 43) Wemeau, L. et al.: Results of hormonal treatment of prostatic cancer. Follow up of 168 cases after 5 years. *Acta Urol. Berg.*, **40**: 101, 1972.
- 44) Whitmore, W. F., Jr.: The rationale and results of ablative surgery for prostatic cancer. *Cancer*, **16**: 119, 1963.
- 45) 八木弘朗：前立腺癌の予後規制因子に関する検討. 西日泌尿, **37**: 562, 1975.

(1978年2月20日受付)